

平成 26 年 8 月 19 日

山口大学医学部附属病院から申請のあった  
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会

委員長 永井良三

山口大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 低酸素プレコンディショニングによる単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究（第Ⅰ相試験）

申請者：山口大学医学部附属病院

病院長 岡 正朗

申請日：平成 24 年 1 月 26 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	低酸素プレコンディショニングによる単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究（第Ⅰ相試験）					
新規申請年月日	平成 24 年 1 月 26 日					
実施施設及び 研究責任者	山口大学医学部附属病院 濱野 公一					
対象疾患	末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症、Buerger病）					
ヒト幹細胞の種類	末梢血単核球					
実施期間及び 対象症例数	厚生労働大臣意見発出日から 4年間 平成 年 月 日 まで 7 症例 (被験者群 症例 対照群 症例)					
治療研究の概要	<p>成分献血装置を用いて自己末梢血単核球を採取し、低酸素（2%）に短時間（24時間）曝露する（低酸素プレコンディショニング）。</p> <p>細胞機能が向上した単核球を血流の悪い下肢へ筋肉内注射し、治療の安全性を評価する。</p>					
その他（外国での状況等）	<p>骨髄細胞移植による血管新生療法に関する多施設共同無作為ランダム化臨床比較試験（TACT study）において、虚血肢に対する治療効果が報告されている（Lancet, 2002）。</p> <p>マウス末梢血単核球に低酸素プレコンディショニングを行い、単核球の細胞機能の向上とマウス虚血肢の血流改善も報告されている（Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008）。</p> <p>ヒト末梢血幹細胞に低酸素プレコンディショニングを行い、幹細胞の細胞機能の向上とラットの虚血肢の血管再生も報告されている（Lab Invest, 2003）。</p>					
新規性	低酸素プレコンディショニングした自己末梢血単核球を用いるところ。					

## 2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要（○）と主な変更内容（●）

### 0) 審査回数

2回（平成24年2月、平成26年5月）

#### 1) 第1回審議

開催日：平成24年2月29日

第19回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

臨床研究の実施が可能であると判断した理由について

- 根拠となる動物モデルがマウスとラットのみです。ウサギ以上の大きさの動物モデルにおいて有用性を示してください。
- ウサギを用いることについて検討された。

細胞培養加工施設について

- 交差汚染を防止するための運用手順を明示してください。
- 運用手順が明示された。

#### 2) 第2回審議

開催日：平成26年5月29日

第33回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会

概要：

臨床研究に伴う補償について

- 臨床研究保険への加入を検討してください。
- 加入するとの回答を得た。

#### 3) 第3回審議

委員会の開催はなし。

概要：

前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、山口大学医学部附属病院の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

## 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

山口大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：末梢動脈閉

塞性疾患（閉塞性動脈硬化症、Buerger 病）) に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

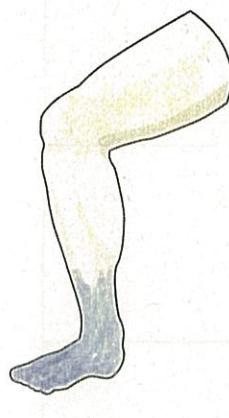
山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）  
低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と  
血管再生療法への応用に関する臨床研究

## 臨床研究の概略図

### 研究治療の概要

①対象患者

慢性重症虚血下肢疾患有する患者



虚血により壊死に陥った下肢。

②自己血清および

末梢血単核球の採取  
被験者から自己血清および末梢血から単核球を採取する。



血液約 400ml から自己血清を約 200ml、成分採血装置で被験者の末梢血中の単核球を約 200ml 採取(3~4 時間)。

③ 単核球の機能増強

細胞治療センターで単核球の機能を増強する。

細胞治療センター



低酸素培養を 24 時間行う(低酸素プレコンディショニング処理)。

④ 単核球移植

低酸素プレコンディショニング処理した単核球を被験者の虚血下肢に注入する。

治療前



治療後

毛細血管の発達により、血流改善の有無を観察する。

### 臨床研究計画の概要

【目的】

上記研究治療の安全性を評価する(図 1)。

図1

従来の治療で  
コントロールできない  
慢性重症下肢  
虚血患者(7名)

- ・同意書取得
- ・研究治療前検査
- ・適正確認

被験者登録

自己血清採取

（細胞機能強化）  
プレコンディショニング  
単核球の低酸素

$2\% O_2$   
24時間

虚血下肢筋肉内に注入

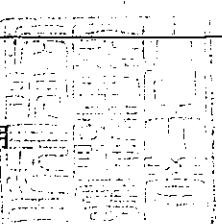
安全性の評価  
(研究治療後6か月まで)

スクリーニング期間 登録期間 研究治療期間(入院、7日間) 観察期間(外来、6ヶ月)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成24年1月26日

厚生労働大臣 殿

	所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串一丁目1番1号
研究機関	名称	国立大学法人 山口大学医学部附属病院
	研究機関の長 役職名・氏名	病院長 岡 正朗 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
低酸素プレコンディショニングによる 単核球の機能増強と血管再生療法への 応用に関する臨床研究 (第Ⅰ相試験)	山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学(第一外科) 教授 濱野公一

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究（第I相試験）		
研究機関				
	名称	山口大学医学部附属病院		
	所在地	〒755-8505 山口県宇部市南小串一丁目1番1号		
	電話番号	0836-22-2111		
	FAX番号	0836-22-2113		
研究機関の長				
	役職	病院長		
	氏名	田口 敏彦		
研究責任者				
	所属	山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）		
	役職	教授		
	氏名	濱野 公一 <small>(捺印)</small>		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 0836-22-2261 /Fax : 0836-22-2423	
		E-mail	kimikazu@yamaguchi-u.ac.jp	
	最終学歴	山口大学大学院医学研究科博士課程修了		
専攻科目	心臓血管外科、再生医療			
その他の研究者				
別紙1参照				
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称	該当せず		
	所在地	該当せず		
	電話番号	該当せず		
	FAX番号	該当せず		
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）				
	役職	該当せず		
	氏名	該当せず		
臨床研究の目的・意義		<p>末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症、Buerger病）とは、四肢を灌流する末梢動脈に、何らかの原因で内腔狭窄および閉塞が生じ、患肢に虚血症状が出現する疾患である。</p> <p>これらの疾患は、軽症のうちは無症状で経過することが多いが、病状が進行するにつれて、患肢の安静時疼痛、潰瘍、壊疽などが出現し、最重症例においては四肢切断などの治療が必要となり、患者の quality of life (QOL) は著しく低下する。治療法には、薬物療法、経皮的血管形成術、バイパス術などがあるが、これら既存の治療法では治療効果が不十分であり、四肢切断を余儀なくされる症例が散見され、新たな治療が待ち望まれている。近年、末梢動脈閉塞性疾患に対する新たな治療法として、幹細胞移植による血管再生療法が注目され、大きな期待が寄せられている。</p> <p>我々は自己骨髓由来幹細胞を用いた心血管再生治療に関する基礎ならびに臨床研究に長年に渡り携わっており、1999年から難治性虚血性心疾患および虚血肢疾患患者を対象に世界初の血管再生療法の臨床応用を行ってきた。</p> <p>現在、骨髓幹細胞を含め、様々な自己組織（末梢血、脂肪、心筋な</p>		

ど)由来の幹細胞を用いた心血管再生治療は世界中の多くの施設で臨床応用がなされ、本治療による虚血組織の血流増加や臨床症状の改善など本治療の有効性が多く報告されている。これら自己組織由来幹細胞を用いた心血管再生治療法には免疫拒絶や倫理的な問題が存在しないため、次世代の難治性重症虚血性疾患患者に対する有用な治療法として大きな期待が寄せられている。

しかし、これまでの臨床研究の結果、骨髄を含めた自己組織由来幹細胞移植による心血管再生治療の治療効果は必ずしも十分とは言えない。その原因の一つとして、加齢、糖尿病、腎不全の併発などによる患者の幹細胞自体の機能低下や虚血組織への移植後の幹細胞の生着率が非常に低い（移植後 24 時間の生着率<10%）ことが考えられる。心血管再生療法の治療効果を向上させるためにはこれらの問題を解決することが不可欠であり、その方策を探るために我々は基礎研究を重ねてきた。

動物実験において、移植前の幹細胞を低酸素に短時間暴露すること（低酸素プレコンディショニング）により、血管成長因子産生の亢進、酸化ストレス抵抗性の獲得、および細胞接着分子発現の増加などにより細胞機能の向上と生着率の改善が認められ、心血管再生治療の効果が有意に向上することが、明らかとなつた。以上の結果に基づき、幹細胞移植による心血管再生治療の効果を向上させる方策として、我々は低酸素プレコンディショニング処理を行うこととした。

過去の我々の基礎研究の成果から、末梢血より分離した単核球に対する低酸素プレコンディショニング処理を行った後に、虚血下肢筋肉内に単核球を直接注入する細胞療法は、従来の細胞治療と比べ、その治療効果が向上する可能性がある。

本研究の目的は「低酸素プレコンディショニング処理を行った末梢血単核球を用いた、虚血下肢に対する細胞治療は安全であるか」を検討することである。

本研究により、「低酸素プレコンディショニング処理を行った末梢血単核球を用いた、虚血下肢に対する細胞治療」の安全性が確認されヒトへの臨床応用が進めば、虚血下肢に対する血管再生療法の治療効果の向上に寄与する可能性がある。

#### 臨床研究の対象疾患

名称	末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症、Buerger 病）
選定理由	末梢動脈閉塞性疾患重症例においては、下肢切断が必要となり患者の QOL（生活の質）が著しく阻害される。また、これまでの基礎研究の結果より「低酸素プレコンディショニング処理を行った末梢血単核球を用いた虚血下肢に対する細胞治療」は十分に臨床応用が可能で、また安全性ならびに有効性も期待できると判断した。
被験者等の選定基準	山口大学医学部附属病院 第一外科で診療を受ける末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症 または Buerger 病）で、下記条件を満たす患者。 ① 同意取得時において年齢が 20 歳以上 85 歳以下の患者。 ② Fontaine 分類Ⅲ～Ⅳ度の症状を有する患者。 ③ 本疾患に対する推奨療法（禁煙、運動、薬物）に対して効果が認められなかつた患者。 ④ 血管内治療およびバイパス術など従来の治療が困難と判断された患者。 （詳細は別添の研究計画書を参照のこと）。

臨床研究に用いるヒト幹細胞		
種類	末梢血単核球	
由来	(自己)・非自己・株化細胞	(生体由来)死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	患者本人の末梢血単核球を成分採血装置で採取する。採取した末梢血単核球を低酸素(2%O <sub>2</sub> )で24時間培養し、細胞機能を増強した低酸素培養後の単核球を精製後に虚血下肢に直接注入する(詳細は別添の研究計画書を参照のこと)。	
調製(加工)工程	無	(有)
非自己由来材料使用	(無)	有 動物種( )
複数機関での実施	(無)	有
他の医療機関への授与・販売	(無)	有
安全性についての評価	本研究の中で用いられる手法はすべて、これまでの臨床現場において既に実績を有するものの組み合わせである。すなわち、末梢血単核球採取は末梢血幹細胞移植の際に用いられるものと同様であり、筋肉内注入による細胞移植は、虚血下肢疾患に対する細胞移植療法の際に用いられるものと同様である。移植に用いる末梢血単核球は、山口大学医学部附属病院再生・細胞治療センター(CPC)において厳密な管理のもとで低酸素プレコンディショニング処理を行う。細胞処理の工程は、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」を満たすものであり、移植細胞への細菌の混入や汚染などの危険性は極めて低いと考えられる。また、これまでの動物実験において、低酸素プレコンディショニング処理した細胞からの腫瘍形成は報告されていない。	
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	同様の細胞を用いたこれまでの動物実験において、本細胞の投与による重篤な合併症や腫瘍形成が認められた報告はなく、臨床においても安全に投与でき、有用性も期待できると考えられる。	
臨床研究の実施計画	<p>研究デザイン：単施設、安全性確認試験      目標症例数：7例      症例登録期間は、厚生労働大臣の実施許可を受けた後、研究機関の長の許可を得てから3年間までとする。      追跡期間は、厚生労働大臣の実施許可を受けた後、研究機関の長の許可を得てから4年間までとする。      選択基準を満たし除外基準のいずれにも該当しない患者に対し、研究参加に関する同意書を示して研究について紹介する。その上で患者側からの希望があれば、改めて担当医より詳細な説明を口頭および文書により行う。本研究への参加に同意が得られた患者を対象に本研究への登録を行う。被験者は入院のうえ治療前評価と末梢血幹細胞採取を行う。採取した自己末梢血単核球を CPC で低酸素プレコンディショニング処理した後、虚血下肢に滅菌シリンジと注射針を用いて直接注入する。以後、定期的に経過を追跡し、本治療の安全性を評価する(研究計画の詳細は別添の研究計画書を参照のこと)。</p>	
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
手続き	登録に先立って、担当医は説明同意文書を患者に渡すとともに、研究内容を口頭で詳しく説明する。患者が研究内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加意思を確認し、患者本人が同意した場合に同意書に署名を得る。	
説明事項	研究の目的、予想される結果、予想される副作用、本研究以外の治	

		療法の有無とその内容、本研究に同意しない場合にも不利益を受けないこと、同意後であってもいつでも同意を撤回できること、個人情報の保護と研究者による病歴閲覧の可能性、質問の自由等について説明する。
<b>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</b>		
研究が必要不可欠である理由		該当せず
代諾者の選定理由		該当せず
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		一般診療として必要な対応を可及的速やかに行うとともに、回復するまでの間、定期的な経過観察を行う。重篤な有害事象あるいは予期しない有害事象が生じた場合には、担当医は研究責任者に速やかに連絡する。研究責任者は必要に応じて症例登録の一時停止や研究者への緊急連絡の対応を行うとともに、研究機関の長および倫理審査委員会に報告する。研究機関の長および倫理審査委員会は報告内容を審査し、試験中止やプロトコル変更の必要性を検討する。
臨床研究終了後の追跡調査の方 法		研究責任者の責任の下、本臨床研究終了から少なくとも1年間は定期的に診察を行い、本治療の安全性及び有効性に係る情報を収集し、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後も有効性・安全性の観点から、治療による効果及び副作用について適切な期間(通常は治療後6カ月間、副作用発生時は、発生前の状態に回復するまで)の追跡調査その他必要な措置を行うように努める。
<b>臨床研究に伴う補償</b>		
補償の有無		無・有
補償が有る場合、その内容		本研究観察期間中の健康被害発生時には、被験者に対し適切な治療・処置を行う。健康被害のうち、死亡または後遺障害が発生した場合においては、加入している臨床研究保険に補償請求を行う。なお、健康被害の治療に要した費用については、被験者の健康保険を用い、患者に一部負担が生じる。医療費・医療手当などの支給はない。
<b>個人情報保護の方法</b>		
連結可能匿名化の方法		担当医は被験者から研究参加への同意取得後、匿名化番号対応表に必要事項を記入する。研究者が研究データを取り扱う際は、匿名化番号対応表に記載された登録番号に基づいてデータを取り扱い、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は取り扱わない。
その他		研究責任者および研究者は個人情報の保護および取り扱いに十分配慮する。
<b>その他必要な事項 (細則を確認してください)</b>		
	① 当該研究に係る研究資金の調達方法	
	文部科学省科学研究費または山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学(第一外科)の奨学寄付金を用いて実施する。	
	② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して 新規性が認められる事項	

移植前の単核球に対して、前処置（低酸素プレコンディショニング処理）を行う事により、幹細胞である単核球機能の増強を促し、治療効果を向上させるという点。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

1) プロトコール関係書類

- ①研究の流れを示した図やイラストなど（ポンチ絵）
  - ②研究者一覧
  - ③同様のヒト幹細胞臨床研究に関する国内外の研究状況
  - ④臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨
  - ⑤研究計画書
- 2) 細胞品質関連書類
- ①ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
  - ②製品概要書・製品標準書・原材料（試薬等）の品質保証書類

3) 被験者説明文書・同意書

- ①インフォームドコンセントにおける説明および同意文書様式（採取時と投与あるいは移植時に別々にお取りください。臨床研究に入るときにも同意書をとりますので3通になると思います）

4) 研究施設基準

- ①研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況（※参照）
- ②CPC 平面図
- ③CPC 文書（バリデーション基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書、標準作業手順書（SOP）等）

5) 倫理審査委員会関連書類

- ①委員名簿
- ②委員会規定
- ③議事録
- ④結果通知書

■ その他（資料内容：コールドランの成績）

1) プロトコール関係資料

④ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語をもちいて記載した要旨

## 臨床研究の概要

### 【臨床研究名】

低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究  
(第Ⅰ相試験)

### 【研究の背景】

末梢動脈閉塞性疾患とは、四肢を灌流する末梢動脈に何らかの原因で、内腔狭窄および閉塞が生じ、患肢に虚血症状が出現する疾患である。これらの疾患は、軽症のうちは無症状で経過することが多いが、病状が進行するにつれて、患肢の安静時疼痛、潰瘍、壊疽などが出現し、最重症例においては四肢切断などの治療が必要となり、患者の QOL (生活の質) は著しく低下する。末梢動脈閉塞性疾患に対する治療法には、薬物療法、経皮的血管形成術、バイパス術などがあるが、これら既存の治療法では治療効果が不十分であり、四肢切断を余儀なくされる症例が散見され、新たな治療が待ち望まれている。近年、末梢動脈閉塞性疾患に対する新たな治療法として、幹細胞移植による血管再生療法へ大きな期待が寄せられている。しかしながら大きな期待とは裏腹に、幹細胞を用いた血管再生療法の治療効果は非常に限られたものであるため、治療効果を向上させるための研究が様々な施設で行われている。

我々は、幹細胞移植による心血管再生治療による効果を向上させる方策として、移植前の幹細胞を低酸素に短時間暴露すること(低酸素プレコンディショニング処理)を考案した。これまでの研究成果から、低酸素プレコンディショニング処理後の幹細胞は様々な細胞機能が増強されており、心血管再生治療の効果がこれまでの報告と比較し有意に向上することが明らかとなった。この低酸素プレコンディショニング処理が臨床応用されれば、今後の再生医療が大きく発展する可能がある。しかしながら、ヒトにおいて低酸素プレコンディショニング処理した末梢血単核球を用いて血管再生療法を行った報告は存在せず、臨床応用に向けてその安全性を評価する必要がある。

### 【研究の目的】

低酸素プレコンディショニング処理した自己末梢血単核球を用いた血管再生療法の安全性を検討すること。

【対象患者】現行の内科的・外科的治療によっても回復の認められない、難治性の末梢動脈閉塞性疾患患者。

### 【研究方法】

成分献血装置を用いて被験者の末梢血単核球を採取する。採取した末梢血単核球に低酸素プレコンディショニング処理 (2% O<sub>2</sub>、24 時間) を行い、その後虚血下肢筋肉内に末梢血単核球を直接注入する。治療後 6 カ月の追跡調査を行い、本治療の安全性を確認する。

**説明文書・同意書様式**

**患者さんへ**

---

**低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と  
血管再生療法への応用に関する臨床研究**

**(第Ⅰ相試験)**

**についてのご説明**

**臨床研究に参加するかどうかを決められる前に、この説明文書をよくお読みください**

## 1. はじめに

この文書は、当院で実施している「低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究」という臨床研究について説明したものです。

研究担当医からこの臨床研究の説明をお聞きになり、臨床研究の内容を十分理解して頂いた上で、この臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決めてください。この臨床研究に参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願い致します。

たとえ参加されなくても今後の治療において、不利益になることはなく、この臨床研究以外の最善の治療を受けることができます。

さらに、この臨床研究への参加に同意された後、臨床研究開始後であっても、あなたが参加の辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退された場合でも、あなたにはこの臨床研究以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を被ることはありません。

なお、この臨床研究の内容は、国の定める指針（ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）等に基づいて、臨床研究に参加して下さる方の人権や安全の保護および科学性等において問題ないかどうか、倫理委員会で検討され承認を受け、さらに厚生労働省の意見も聴いた上で、医療機関の長から許可を得て実施されています。

## 2. 臨床研究について

私たち医師は、病気で苦しんでおられる患者さんに最良の治療を提供する為に、様々な研究に取り組んでいます。ある疾患に新しい治療が使えるようになるまでには、その治療が対象疾患に効果があり安全であることを確かめるために、患者さんにご協力いただく必要があります。そのために、まず、動物を対象とした研究（非臨床研究）を行った後に、人を対象とした研究へと進んでいきます。こういった人に対する研究を臨床研究といい、参加することに同意した患者さんのみに行われる研究的な治療のことです。

これらの臨床研究を行うことにより、新しい治療の有効性および安全性が明らかになった場合には、将来あなたと同じ病気の方の治療に大きく役立つことになります。

今回ご説明する臨床研究は、「低酸素プレコンディショニング処理による単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究」です。

## 3. 臨床研究の必要性

### 3.1 患者さんの診断と病状について

あなたの病気は、慢性重症下肢虚血と診断されています。この病気は、下肢の痛み、皮膚の潰瘍・壊死などの症状を伴う慢性的な疾患です。

### 3.2 従来の治療法について

今までの下肢虚血の治療には、以下に挙げたような治療が行われてきました。

#### ◆◇ 従来の治療法 ◆◇

- 1) 内科的な薬物治療：血管拡張剤や抗血小板剤（血栓をできにくくする薬）
- 2) 血管形成術：バルーンによる拡張術（風船で血管をひろげる）やステント留置術（血管の狭くなったり閉塞している部位に金属でできた筒状のものを留置する）
- 3) 外科的なバイパス術：動脈・静脈グラフトを用いた手術（狭くなったり閉塞している血管に別の血管[グラフトと呼ばれています]をつなげ、血流を改善させる手術）

しかし、これらの治療法は、症状の軽い患者さんには有効ですが、あなたのような重症の患者さんの場合、1)、2)、3) の治療についてはあまり良い効果が期待できません。

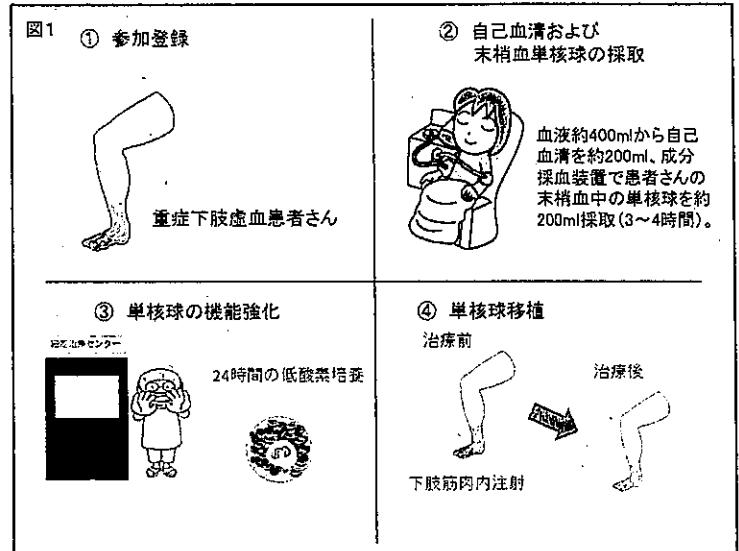
### 3.3 臨床研究による治療法について

そこで、この臨床研究では、以下に示したとおりあなた自身の細胞を使って、血管を再生し、下肢虚血を治療します。

#### ◆◇ 臨床研究で行う治療法 ◆◇

この臨床研究では、あなた自身の血液中にある血管を作り出す細胞（自己末梢血単核球）を分離し、24時間単核球機能を強化する処理を行った後に、虚血下肢に移植することで血管を再生する治療を行います。治療の概要を図1にお示しします。

虚血下肢への末梢血単核球移植による血管再生療法については、これまでにいくつかの臨床研究が行われており、下肢の壊死予防や下肢切断の予防にある程度の効果があることが報告されていますが、今回、私たちは新たな試みとして、移植前の単核球を機能強化する（低酸素プレコンディショニング処理）ことで、血管再生に対する治療効果のさらなる向上を図ります。



### 3.4 この臨床研究の目的

今回の臨床研究の目的は、機能強化したあなた自身の末梢血単核球移植が、重症下肢虚血に対して、安全に行えるかどうかを検討することです。

## 4. 臨床研究の方法

### 4.1 対象となる患者さん

山口大学医学部附属病院第一外科で末梢動脈閉塞性疾患（閉塞性動脈硬化症またはバージャー病）で、下記条件①～⑤を満たしておられる患者さん。

- ① 同意取得時において年齢が20歳以上85歳以下の患者さん。
- ② フォンテインFontaine分類Ⅲ～Ⅳ度（安静時疼痛、潰瘍、壊疽）の症状を有する患者さん。
- ③ 本疾患に対する推奨療法（禁煙、運動、薬物）に対して効果が認められなかつた患者さん。
- ④ 血管内治療およびバイパス術など従来の治療が困難と判断された患者さん。
- ⑤ 本臨床研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、本臨床研究について十分にご理解していただき、同意書ご自身で署名していただける患者さん。

ただし、以下のいずれかにあてはまる方はこの臨床研究の対象とはなりません。

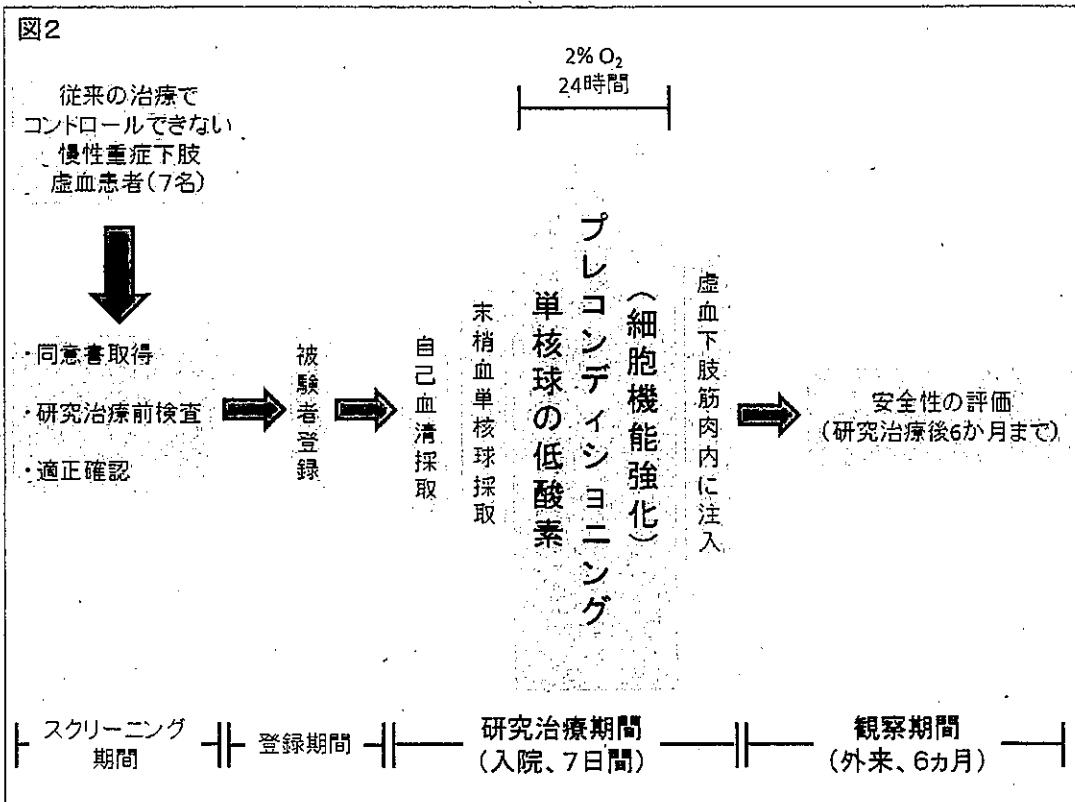
- ① 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋病、結核等の細菌による感染症に罹患している患者さん。
- ② B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス、成人T細胞白血病およびパルボウイルスB19による感染症に罹患している患者さん。
- ③ 敗血症およびその疑いのある患者さん。
- ④ 悪性新生物を有する患者、あるいは5年以内に悪性新生物治療の既往歴を有する患者さん。
- ⑤ 重篤な内分泌疾患有する患者さん（コントロール不能な甲状腺疾患など）。
- ⑥ 腫瘍病を有する患者さん。
- ⑦ 血液疾患有する患者さん（ただし腎性貧血を除く）。
- ⑧ チャイルド-プールChild-Pugh分類B以上の肝障害を伴った肝疾患有する患者さん。
- ⑨ 伝染性海綿状脳症※およびその疑いを有する患者さん。
- ⑩ 改訂版長谷川認知症スケールで4点以下の高度認知症を有する患者さん。
- ⑪ 研究担当医により、あらゆる原因で本臨床研究への参加が不適格と判断された患者さん。

※伝染性海綿状脳症とは、脳に異常なプリオントロノ蛋白が沈着し、脳神経細胞の機能が障害される病気です。症状としては、行動異常、性格変化や認知症、視覚異常、歩行障害などであり有効な治療法がなく、全身衰弱、呼吸麻痺、肺炎などで死亡する疾患です。

## 4.2 臨床研究のスケジュール

はじめに、あなたにこの臨床研究に参加していただくことが適切かどうかを判断するための検査を行います。その結果、この臨床研究に参加できると判断された場合には、この臨床研究に参加登録し、登録日から4週間以内に研究治療を開始します。

本臨床研究への予定参加期間は、治療期間（約1週間）と、治療の経過を観察する期間（6カ月）です。自己血清採取から単核球注入後7日目までは入院していただきますが、その他は外来を受診していただくことになります。この臨床研究のおおまかな流れは図2を参照して下さい。



◆スクリーニング期間、登録期間

この臨床研究の参加に同意いただいた後、この臨床研究の対象者としてふさわしいか否かを判断する検査を行います。

同意いただく前に同じ検査を実施していた場合は、その結果を本臨床研究のデータとして利用させていただく場合があります。

治療前検査の一覧

問診、身体所見、血液検査、胸部レントゲン検査、心電図検査、~~下肢血管造影~~CT検査、下肢生理検査

◆研究治療期間（入院）

①自己血清の採取

血液を約400ml採取し、その中から約200mlの自己血清を採取します。

②末梢血単核球の採取

血液中から移植に必要な単核球を血液成分分離装置を用いて約200ml採取します。

③低酸素プレコンディショニング処理（細胞機能強化）

採取した末梢血単核球を24時間2%の酸素濃度で低酸素培養し、末梢血単核球の機能を強化します。

④末梢血単核球移植

機能強化した末梢血単核球を、患者さんの下肢へ筋肉内注射で移植します。

◆観察期間（入院および外来通院）

末梢血単核球移植後1、3、7日、1、3、6ヶ月の時点で以下のスケジュール（次ページ参照）で、移植の効果、副作用がないかを観察します。

表：主な検査スケジュールと観察項目

検査項目	検査時期	登録期間	治療期間 (入院)					観察期間 (外来)		
			細胞採取	細胞移植	1日後	3日後	7日後	1カ月	3カ月	6カ月
① 被験者背景		○								
② 感染症検査		○								
③ バイタル・サイン		○	○	○	○	○	○	○	○	○
④ 虚血下肢の所見		○		○	○	○	○	○	○	○
⑤ 疼痛の程度		○					○	○	○	○
臨床一般検査	⑥ 胸部レントゲン検査	○					○	○	○	○
	⑦ 心電図検査	○					○	○	○	○
	⑧ 血液検査	○					○	○	○	○
下肢生理検査	⑨ 無痛歩行距離測定	○					○	○	○	○
	⑩ 足関節上腕圧比測定	○					○	○	○	○
	⑪ 皮膚組織灌流圧測定	○					○	○	○	○
	⑫ 経皮酸素分圧測定	○					○	○	○	○
⑬ 下肢血管造影 CT 検査		●						●	●	●
⑭ その他の有害事象					← 隨時 →		○	○	○	

下肢血管造影 CT 検査 (●) は腎機能の悪い患者さんには行わない場合があります。

以上は本臨床研究に参加される場合、必ず実施する診察・検査のスケジュールです。あなたの病状に応じて、それ以外の診療行為が行われる場合があります。

また、研究終了後も患者さんの状態を確認するために定期的に診察を行います。

#### 4.3 併用禁止薬・併用禁止療法

以下のお薬および治療は、この臨床研究の評価に影響を及ぼし、その結果、この臨床研究の結果を正しく判断できない可能性があることから、この臨床研究参加期間中に使用したり、実施することはありません。

- この臨床研究以外の細胞移植療法
- 血管を作り出す遺伝子治療やタンパク治療
- 交感神経ブロック
- 他の臨床研究薬および治験薬

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、使用しているお薬や治療を研究担当医にお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらはこの臨床研究を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この臨床研究に参加していることをその病院にお知らせすることができますので、ご了承ください。

また、この臨床研究に伴ってあなたに好ましくない症状が現れたときには、その治療を優先しますので、上記記載にかかわらず、その場合に使用するお薬や治療について制限はありません。

#### 5. 臨床研究への予定参加人数

この臨床研究は山口大学医学部附属病院1施設のみで実施し、7名の患者さんに参加して頂く予定です。

#### 6. 予想される効果とリスク

##### 6.1 予想される効果

低酸素プレコンディショニング処理を行った末梢血単核球の移植により、新しい血管が作られ、下肢の痛み、潰瘍、壊死を改善することが期待されます。

##### 6.2 予想されるリスク

###### ◆自己血清および末梢血単核球採取に伴う有害事象

自己血清および末梢血単核球採取により迷走神経反射、クエン酸中毒（口唇や手足のしびれ、恶心等）、穿刺部血腫、血小板減少、偏頭痛などが生じる可能性があります。いずれの合併症も発生頻度は1%以下と報告されています。末梢血単核球採取の際は傍らに研究担当医が待機しており、有害事象が認められた場合には研究担当医の指示のもと速やかに適切な対応を行います。

#### ◆単核球移植に伴う有害事象

穿刺部からの出血、穿刺部血腫、穿刺部の疼痛などが生じる可能性があります。しかし、注射に用いる針は非常に細く、問題となるほどの重篤な有害事象の発生は極めて稀であると考えられます。

### 7. 下肢虚血に対する他の治療

下肢虚血に対する他の治療法としては、血管形成術・バイパス術や末梢血流改善薬による治療があります（「3.2 従来の治療法について」をご参照下さい）。

あなたの症状等に応じ最適と思われる治療法を選択し、治療を行います。

なお、この臨床研究に参加した場合は、この臨床研究に参加される前に受けられているお薬による治療はそのまま継続して受けていただきます。

### 8. 個人情報の保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフには、通常の診療において常務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。病院スタッフには、この臨床研究において知った情報についても同様の守秘義務が課せられます。

この臨床研究に参加する研究担当医があなたの治療内容を知る必要がある場合には、あなたの個人情報が特定できないようにしてあなたのカルテや病院記録などを閲覧します。また、最終的な研究成果は学術目的のために学術雑誌や学会で公表される予定です。その場合もあなたのお名前や個人を特定できるような個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。この臨床研究で収集したデータは 10 年間山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）で保管されます。また、この臨床研究グループが承認した場合に限って、この臨床研究データを別の目的の研究に二次的に利用する場合もありますので予めご了承ください。その場合もあなたを識別できるような情報がもれることはありません。データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書にあなたが自筆署名することによって、あなたの同意が得られたことになります。また、記録は厚生労働省に報告されますが、プライバシーは守られます。

### 9. 臨床研究の費用

この臨床研究の治療期間における入院治療は、山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）の奨学寄附金によって行われます。

## 10. 健康被害が発生した場合

この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、もし、臨床研究の期間中あるいは終了後に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には速やかに研究担当医にご連絡ください。研究担当医は適切な診療と治療を行います。

その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。なお、重篤な健康被害が生じた場合においては、当院において加入している臨床研究損害保険に補償請求を行いますので、補償金をお支払いする場合があります。

## 11. 臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達

この臨床研究の参加期間中に、あなたの臨床研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報等、新たな情報が得られたときには、速やかに研究担当医からお知らせします。その際、臨床研究参加を継続するかどうかについてお考えいただき、辞退することもできます。

## 12. 臨床研究の中止について

あなたがこの臨床研究の参加に同意し、臨床研究が開始された後で研究担当医からあなたに研究治療の中止をお願いすることがあります。中止理由には大きく分けて、患者さんの状態に関するものと、この臨床研究全体に関するものがあります。

### 【患者さんの個人の状態に関する中止理由】

- ◆ 重大な副作用が発生した等により、臨床研究の継続が難しい場合
- ◆ 臨床研究開始後、患者さんから中止の申し入れがあった場合
- ◆ お亡くなりになった場合
- ◆ 臨床研究開始後、対象となる患者さんの基準を満たしていないことが判明した場合
- ◆ 転院等の理由により、患者さんの追跡調査が継続できなくなった場合
- ◆ 機器の不具合や患者さんの症状の悪化、採取した細胞が移植に適さないなどの理由で、移植が行えなかった場合
- ◆ その他、研究責任者または研究担当医が臨床研究を継続できないと判断した場合

### 【臨床研究全体に関する中止理由】

- ◆ 研究治療の安全性や効果に問題があると判断された場合
- ◆ 研究治療の途中で継続の意義がなくなったと判断された場合
- ◆ 病院長や厚生労働大臣から研究中止の指示があった場合

また、あなたが途中で研究を中止することになった場合でも、その後、最善の治療を行います。なお、中止（同意を撤回された場合を除く）され場合でも、その後の経過観察については継続して行わせていただきます。

### 13. 同意の撤回について

一旦、この臨床研究への参加に同意された場合でも、いつでも同意を撤回することができます。万一同意を撤回されても、不利な扱いを受けたりすることはありません。

### 14. 研究期間中にあなたに守っていただきたい事項

この臨床研究に参加することを同意された場合は、研究期間中、次の事項を守って下さい。

- 1) 予定されているスケジュールを守って来院して下さい。来院できない場合には、すみやかに研究担当医にお伝え下さい。
- 2) 他の病気などで研究担当医以外の治療を受けている場合、そのことを必ず研究担当医に伝えて下さい。また、他の医師に処方された薬や、薬局等で購入した薬を服用されている場合にもお知らせ下さい。
- 3) 研究期間中に風邪などで他の医師にかかる場合、できるだけ事前に研究担当医にご相談下さい。
- 4) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この臨床研究に参加できません。また、この臨床研究に参加されている女性は、参加期間中は妊娠しないように注意して下さい。
- 5) 各種検査・処置を受けて頂く際には指示を守って下さい。

なお、上記の内容を守って頂けない場合は、研究担当医から研究治療の中止をお願いする場合があります。

## 15. 臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

この研究は、文部科学省科学研究費及び山口大学大学院 医学系研究科器官病態外科学（第一外科）の奨学寄附金によって行われるもので、しかし、この臨床研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことは一切ありません。また、企業との雇用関係ならびに親族や師弟関係等の個人的な関係なども一切ありません。

## 16. 臨床研究結果の取り扱い

この臨床研究の結果は、2018年に公表される予定です。また、2018年以前でも、この臨床研究の途中経過を学術集会等で発表する可能性があります。個々の患者さんにお知らせすることはありませんが、研究担当医に申し出ていただければお知らせいたします。

この臨床研究の結果により何らかの新たな知見が得られることがあります。その際に生じる特許、その他知的財産に関する権利（特許権）は、提供されたデータに対してではなく、研究者が研究やその成果の応用を行うことによって生まれた新しいアイデアに対するものです。ですから、特許権の発生により経済的利益が生じても、あなたはその権利を主張できません。この臨床研究の結果によって生じる特許、その他知的財産に関する権利は、山口大学に帰属します。

## 17. 余剰試料の取り扱い

余剰試料は通常の造血幹細胞の凍結保存方法に従って細胞培養センター（CPC）内の冷凍庫に10年間保存します。

## 18. 臨床研究機関について

以下の医師および研究者がこの臨床研究を担当します。

○濱野公一	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	教授
森景則保	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	講師
細山 徹	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	助教
村上雅憲	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	助教
藏澄宏之	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	助教
山下 修	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	大学院生
工藤智明	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	大学院生
佐村 誠	山口大学大学院 医学系研究科	器官病態外科学（第一外科）	大学院生
藤井康彦	山口大学医学部附属病院 輸血部/再生・細胞治療センター		准教授

(○：研究責任者)

## 19. 問い合わせ先

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく研究担当医または相談窓口にご連絡ください。

山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）

〒755-8505

山口県宇部市南小串一丁目1番1号

TEL : 0836-22-2261

FAX : 0836-22-2423

E-mail: m.samura@yamaguchi-u.ac.jp

連絡先： 佐村 誠

## 同意書

山口大学医学部附属病院 病院長 殿

### 臨床研究参加の同意書①(参加登録用)

臨床研究課題名

低酸素プレコンディショニング処理による  
単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究

□にレを入れてください

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> はじめに         | <input type="checkbox"/> 臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達                     |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究について     | <input type="checkbox"/> 臨床研究の中止について                               |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の必要性     | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について                                 |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の方法      | <input type="checkbox"/> 臨床研究期間中に守っていただきたい事項                       |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の<br>衝突及び研究者等の関連組織との関わり |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果とリスク  | <input type="checkbox"/> 臨床研究結果の取り扱い                               |
| <input type="checkbox"/> 下肢虚血に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 臨床研究機関について                                |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護      | <input type="checkbox"/> 余剰試料の取り扱いについて                             |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の費用      | <input type="checkbox"/> 問い合せ先                                     |
| <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合  |  |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解し、臨床研究に参加登録することに同意します。

但し、臨床研究参加の途中で同意を撤回する可能性があることを申し添えます。

同意日：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日 本人署名：\_\_\_\_\_

私は、上記患者さんに、この臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

所属： 山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）

氏名：\_\_\_\_\_ (自署)

## 同意書

山口大学医学部附属病院 病院長 殿

### 臨床研究参加の同意書②(採取用)

臨床研究課題名

低酸素プレコンディショニング処理による  
単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究

□にレを入れてください

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> はじめに         | <input type="checkbox"/> 臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達                       |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究について     | <input type="checkbox"/> 臨床研究の中止について                                 |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の必要性     | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について                                   |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の方法      | <input type="checkbox"/> 臨床研究期間中に守っていただきたい事項                         |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の<br>衝突及び研究者等の関連組織との関わり |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果とリスク  | <input type="checkbox"/> 研究結果の取り扱い                                   |
| <input type="checkbox"/> 下肢虚血に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 研究機関について                                    |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護      | <input type="checkbox"/> 余剰試料の取り扱いについて                               |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の費用      | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先                                      |
| <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合  |  |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解し、臨床研究に参加し、血液中の血清と単核球を採取することに同意します。

但し、臨床研究参加の途中で同意を撤回する可能性があることを申し添えます。

同意日：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日 本人署名：\_\_\_\_\_

私は、上記患者さんに、この臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

所属： 山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）

氏名：\_\_\_\_\_ (自署)

**同意書**

山口大学医学部附属病院 病院長 殿

**臨床研究参加の同意書③(移植用)**

臨床研究課題名

低酸素プレコンディショニング処理による  
単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究

□にレを入れてください

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> はじめに         | <input type="checkbox"/> 臨床研究参加の意思に影響を与える情報の伝達                     |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究について     | <input type="checkbox"/> 臨床研究の中止について                               |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の必要性     | <input type="checkbox"/> 同意の撤回について                                 |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の方法      | <input type="checkbox"/> 臨床研究期間中に守っていただきたい事項                       |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究への予定参加人数 | <input type="checkbox"/> 臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の<br>衝突及び研究者等の関連組織との関わり |
| <input type="checkbox"/> 予想される効果とリスク  | <input type="checkbox"/> 臨床研究結果の取り扱い                               |
| <input type="checkbox"/> 下肢虚血に対する他の治療 | <input type="checkbox"/> 臨床研究機関について                                |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護      | <input type="checkbox"/> 余剰試料の取り扱いについて                             |
| <input type="checkbox"/> 臨床研究の費用      | <input type="checkbox"/> 問い合わせ先                                    |
| <input type="checkbox"/> 健康被害が発生した場合  |  |

私は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この臨床研究の内容を理解し、臨床研究に参加し、採取、培養した単核球を虚血下肢筋肉内に移植することに同意します。

但し、臨床研究参加の途中で同意を撤回する可能性があることを申し添えます。

同意日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 本人署名： \_\_\_\_\_

私は、上記患者さんに、この臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

所属： 山口大学大学院 医学系研究科 器官病態外科学（第一外科）

氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

**同意撤回書**

山口大学医学部附属病院 病院長 殿

**同意撤回書**

臨床研究課題名

低酸素プレコンディショニング処理による  
単核球の機能増強と血管再生療法への応用に関する臨床研究

私は上記臨床研究への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

本人署名： \_\_\_\_\_

代諾者署名： \_\_\_\_\_ (続柄 \_\_\_\_\_)

研究責任者または研究担当医確認日：

\_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

確認者署名： \_\_\_\_\_ (自署)